

ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO CON ANTIDIABÉTICOS NO INSULÍNICOS EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Sumario

1 Mecanismo de acción de los Antidiabéticos No Insulínicos (ANIs) 2 Tratamiento farmacológico con ANIs en la DM2
2A Metformina 2B Sulfonilureas 2C Tiazolidíndionas o Glitazonas: Pioglitazona 2D Fármacos reguladores del efecto incretina 2E Glinidas (repaglinida, nateglinida) 2F Inhibidores de las α -glucosidasas (acarbose, miglitol).

Presentación

La Diabetes tipo 2 (DM2) es una de las enfermedades crónicas de mayor impacto sanitario, por su elevada prevalencia, las complicaciones macro y microvasculares, la alta mortalidad que ocasiona y el coste que ello supone. La DM2 supone el 90% de los casos de diabetes y generalmente los pacientes afectados por dicha enfermedad tienen sobrepeso u obesidad, que conlleva a un aumento en la resistencia de insulina. Los pacientes con DM2 presentan un incremento en la morbilidad cardiovascular (CV), que es la principal causa de muerte. Las complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía) tienen una gran repercusión en la calidad de vida del paciente.

La prevalencia de la DM2 está en torno al 6,5% (6-12%) en la población entre 30 y 65 años. Según la Encuesta Nacional de Salud esta prevalencia aumenta al 16,7% entre los 65 y 74 años y al 19,3% en los mayores de 75 años¹. Se observa un aumento en los últimos años y este hecho se puede atribuir a varias causas; por un lado, a la modificación del criterio diagnóstico de DM (disminución de 140 mg/dl a 126 mg/dl) y, por otro, al progresivo envejeci-

miento de la población y a los cambios en los estilos de vida, caracterizados por menor actividad física y hábitos dietéticos que favorecen patologías como la obesidad¹.

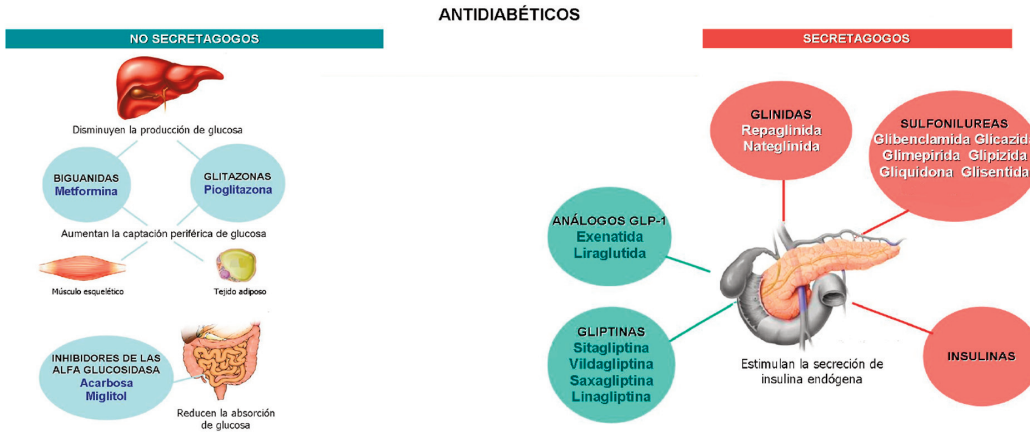
Un buen control de la diabetes conlleva un abordaje integral del conjunto de factores de riesgo cardiovascular, como hipertensión arterial, tabaquismo o la dislipemia y reduce las complicaciones cardiovasculares. La atención eficiente de los pacientes diabéticos implica un trabajo coordinado y multidisciplinar con la participación de la atención primaria y especializada.

Se precisa evaluar el lugar en terapéutica y su incorporación a la práctica clínica de los medicamentos nuevos en DM2 (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina, exenatida, liraglutida), pero no se dispone de resultados en morbilidad, ya que sólo se han valorado medidas intermedias. También se necesita evaluar de manera estricta la seguridad, ya que aún no está bien establecida, por no existir datos de ensayos de larga duración, ya que se han encontrado eventos graves asociados al uso de estos fármacos.

Resumen

- El **mecanismo de acción** de los distintos antidiabéticos no insulínicos es variable, por aumento de la sensibilidad a la insulina endógena o disminución de la resistencia a la misma, por aumento en la secreción o liberación de insulina endógena o por enlentecimiento en la absorción de glucosa.
- **Metformina** es el **tratamiento de elección** para el control glucémico en la DM2 y produce una efectividad similar a sulfonilureas (reducción de HbA_{1c} entre 1,5-2%, pero sin aumento de peso ni hipoglucemia y además es el único ANI que ha demostrado **reducir las complicaciones macrovasculares** a largo plazo (UKPDS).
- **Sulfonilureas** se consideran como **alternativa de tratamiento de primera línea** cuando metformina no se tolera o está contraindicada, o en pacientes sin sobrepeso. **Sulfonilureas** han demostrado una **eficacia similar a metformina** en el control glucémico. **Reducen las complicaciones microvasculares** relacionadas con la diabetes y la microangiopatía.
- **Pioglitazona**, sola o en combinación, se recomienda como **tratamiento de segunda elección**, en pacientes con DM2 en los que no se ha logrado un control glucémico adecuado con los ANIs recomendados en primera línea. Se ha demostrado reducción de la morbilidad en variables combinadas. Se ha asociado a efectos adversos como **edemas, incremento del peso, insuficiencia cardíaca y hepática, fracturas óseas en mujeres**, además de un **ligero incremento del riesgo de cáncer de vejiga**.
- Los fármacos reguladores del efecto incretina (FREI) se componen de los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4 (IDPP-4) o gliptinas: **sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina y linagliptina**, y los análogos del receptor de **GLP-1** o péptido análogo al glucagón-1: **exenatida y liraglutida**. La **eficacia** en morbilidad de los fármacos reguladores del efecto incretina es desconocida, ya que no se ha demostrado que reduzcan las complicaciones de la diabetes ni la mortalidad por complicaciones de la misma. La variable principal evaluada es **su efecto en la HbA_{1c}** con una **reducción** de la misma de **0,5-1,5%**. Los fármacos reguladores del efecto incretina **no han demostrado mayor eficacia en el control glucémico que los comparadores con los que se ha estudiado**. Los ensayos clínicos son de corta duración (12-52 semanas). Se precisan ensayos que midan la morbilidad cardiovascular y la seguridad a largo plazo. Su lugar terapéutico se sitúa como **alternativa** a la insulina en terapia de **segunda línea** (con metformina o sulfonilureas, al mismo nivel que las tiazolidíndionas) o de **tercera línea** (con metformina y sulfonilureas o pioglitazona), en pacientes obesos que no han alcanzado un control glucémico adecuado con las dosis máximas de otros ANIs considerados de elección.
 - Se recomienda **continuar la terapia con IDPP-4** solo si hay una respuesta beneficiosa de al menos **una reducción de un 0,5% de HbA_{1c} en 6 meses**.
 - Se recomienda **continuar con un GLP-1 (exenatida)** solo si el paciente experimenta una reducción de al menos **1% de HbA_{1c}** y una **pérdida de peso de al menos 3% del peso corporal inicial durante 6 meses**.
 - Como **características relevantes de las diferentes fármacos reguladores del efecto incretina respecto a seguridad**:
 - **Sitagliptina**, en algunas ocasiones se ha asociado con **pancreatitis aguda y vasculitis cutánea**.
 - **Vildagliptina** presenta problemas a **nivel cardiovascular, hepático y del sistema inmunitario**.
 - **Saxagliptina** no tiene efectos sobre el peso y la incidencia de hipoglucemias es escasa. Es necesario establecer la seguridad relacionada con eventos del sistema inmunitario y del sistema cardiovascular.
 - **Linagliptina** presenta problemas de hipoglucemia. No se han visto efectos en el peso.
 - **Exenatida** se asocia con riesgo de pancreatitis (aunque raro) e insuficiencia renal aguda y el inconveniente de la vía subcutánea dos veces al día.
 - **Liraglutida** tiene más efectos gastrointestinales (G-I), aunque menos hipoglucemias. Se aconseja vigilancia por el posible riesgo de pancreatitis, cardiovascular y carcinogénico.
- **Glinidas (repaglinida, nateglinida)** presentan el mismo mecanismo de acción que sulfonilureas, pero con un inicio más rápido y una corta duración de acción. Estos fármacos pueden tener un papel en el control de la glucemia en pacientes con comidas irregulares o que no realicen alguna comida. **Repaglinida** es más eficaz que **nateglinida**, con mayor reducción de la HbA_{1c}.

1 MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTIDIABÉTICOS NO INSULÍNICOS (ANIs)



El mecanismo de acción de los distintos ANIs es variable (ver Tabla 1), por aumento de la sensibilidad a la insulina endógena o disminución de la resistencia a la misma, por aumento en la secreción o liberación de la insulina endógena o por enlentecimiento en la absorción de la glucosa.

Tabla 1. Clasificación de los distintos mecanismos de acción

AUMENTAN LA SENSIBILIDAD A LA INSULINA ENDOGENA Y DISMINUYEN LA RESISTENCIA A LA MISMA	AUMENTAN LA SECRECIÓN/LIBERACIÓN DE INSULINA ENDOGENA	REDUCEN O ENLENTECEN LA ABSORCIÓN DE LA GLUCOSA
Biguanidas - metformina (MET)	Sulfonilureas (SU) - glibenclamida (GLIB) - gliclazida (GLIC) - glimepirida (GLIM)	Inhibidores de las α-glucosidasas - acarbosa - miglitol
Tiazolidindionas (TZD) - pioglitazona (PIO) - rosiglitazona (ROSI) (suspensión de la comercialización)	Metiglinidas y análogos - repaglinida (REPA) - nateglinida (NATE)	Fibra vegetal y derivados
	Fármacos reguladores del efecto incretina Inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 (IDPP-4) - sitagliptina (S) - vildagliptina (VI) - saxagliptina (SAXA) - linagliptina (LINA): comercializada recientemente en España (enero 2012)	
	Análogos del receptor de GLP-1 (péptido análogo al glucagón-1) - exenatida (EX) - liraglutida (LIR): comercializada en España en julio 2011	

2 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO CON ANIs EN LA DM2

La DM2 es una enfermedad crónica y progresiva y el tratamiento de los pacientes se realizará de una manera escalonada, según la evolución de los mismos. Si los objetivos glucémicos individualizados no se alcanzan

en 2-4 meses, se debe intensificar la intervención sobre el estilo de vida para conseguir los máximos beneficios y establecer el tratamiento adecuado.

2A. METFORMINA (MET)

En un paciente con DM2, se recomienda iniciar como medidas no farmacológicas durante tres a seis meses y si no se consigue un adecuado control glucémico, se debe plantear un tratamiento farmacológico en monoterapia y examinar dicho control con la medida de HbA_{1c}. MET aumenta la sensibilidad de los tejidos periféricos a la acción de la insulina, que presenta resistencia en pacientes con DM2 y actúa disminuyendo la producción hepática de glucosa, al inhibir la gluconeogénesis y la glucogenólisis.

MET es el tratamiento de elección, en los pacientes con DM2, con o sin sobrepeso u obesidad, excepto que exista intolerancia o contraindicación, en cuyo caso se usarán SU^{2,3,4}. MET se puede utilizar en monoterapia o combinada con otros ANIs o con insulina. A diferencia de SU e insulina, MET produce una pérdida de peso de aproximadamente 1,5 kg sin aumentar el riesgo de hipoglucemia.

Tiene un efecto hipolipemiante, disminuye los niveles de colesterol y triglicéridos del 5-10% y del 10-20%, respectivamente, debido a un mejor control de la glucemia y a un descenso de LDL y VLDL-colesterol.

La dosis óptima se considera que está alrededor de 2.000 mg/día⁵. La guía de práctica clínica (GPC) Clinical Knowledge Summaries (CKS)⁴ recomienda una dosis inicial de 500 mg/día, incrementándose otros 500 mg a intervalos de 1-2 semanas de acuerdo a la respuesta. En la práctica, las dosis diarias por tanto, rara vez exceden los 2 g. Precisa de la administración de 2-3 veces/día, por presentar una vida media corta (ver Tabla 2). Según resultados del estudio UKPDS 34 (n=4075), los pacientes con sobrepeso u obesos en tratamiento intensivo con MET comparados con tratamiento convencional presentaron una reducción significativa del riesgo del 32% (0,68; IC 95%:0,53-0,87) en el resultado combinado de eventos

clínicos relacionados con las diabetes, muerte relacionada con la diabetes (0,58; IC 95%:0,37-0,91) y muerte por cualquier causa (0,64; IC 95%:0,45-0,91). El tratamiento administrado consistió en tratamiento convencional con dieta solo vs tratamiento intensivo con MET vs tratamiento intensivo con clorpropamida, GLIB o insulina⁷.

En un metaanálisis con 10 estudios prospectivos de cohortes⁸, (n=7435), en DM2 se observó que el RR para la enfermedad cardiovascular (enfermedad coronaria e ictus) fue de 1,18 (IC 95%:1,10-1,26) y esto representó un 1% de incremento en los niveles de HbA_{1c}. Dicho efecto también se comprobó en las variables analizadas por separado (enfermedad coronaria, fatal y no fatal; enfermedad coronaria fatal e ictus).

En una revisión sistemática (RS)⁹ de estudios que miden variables intermedias no se observaron diferencias entre MET y SU de segunda generación en comparación con TZD, inhibidores de α-glucosidasas, y metiglinidas, en cuanto al control de la glucemia, los lípidos y otros resultados intermedios.

En dos estudios con MET se observaron reducciones de HbA_{1c} tanto en obesos como en no obesos; por lo que se podría considerar una buena opción como terapia de inicio tanto en unos grupos como en otros^{10,11}.

Tabla 2. Dosis inicial y dosis máxima de metformina

DOSIS INICIAL	DOSIS MAXIMA
500-850 mg/8-12 h	1 g/8h ó 1,5 g/12h

Fuente: Ficha técnica⁶

Tabla 3. Efectos adversos, contraindicaciones, interacciones, advertencias y precauciones con el uso de metformina

EFFECTOS ADVERSOS	CONTRAINDICACIONES	INTERACCIONES	ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
Gastrointestinales (>1/10): náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal y pérdida de apetito	Cetoacidosis diabética, precoma diabético, embarazo, lactancia	Alcohol: aumenta el riesgo de acidosis láctica	Acidosis láctica ^a
Alteraciones del gusto (≥ 1/100, <1/10)	Insuficiencia o disfunción renal ^b o patología aguda ^c con dicho riesgo	Productos de contraste yodados ^d	Función renal ^a
Reducción de la absorción de vitamina B12, acidosis láctica, eritema, prurito, urticaria (<1/10.000)	Situaciones de hipoxia tisular ^f	Glucocorticoides, agonistas beta-2 y diuréticos: aumentan la glucemia en sangre	Productos de contraste yodados ^d , MET en asociación con insulina o SU
Trastornos hepatobiliares	Insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA): reducen la glucemia en sangre	Vigilancia en niños, sobre todo de 10 -12 años Pacientes con sobrepeso

Fuente: Ficha técnica⁶

a. Puede aparecer con acumulación de MET: se puede evitar o reducir evaluando factores de riesgo asociados como diabetes mal controlada, cetosis, ayuno prolongado, consumo excesivo de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier estado asociado con la hipoxia. Con sospecha de acidosis metabólica, interrumpir el tratamiento con MET y hospitalizar al paciente. b. Aclaramiento de creatinina < 60 ml/min. c. Deshidratación, infección grave, shock, administración intravascular de productos de contraste yodados. d. Debe suspenderse el tratamiento antes o en el momento de la exploración y no reanudarlo hasta 48 horas después y solo tras haber evaluado la función renal y haber comprobado que es normal. e. Ver Tabla 4. Tener especial cuidado en situaciones en las que pueda producirse un deterioro de la función renal. f. Insuficiencia cardíaca o respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock.

Tabla 4. Monitorización de diversos parámetros en el uso de metformina en Diabetes Mellitus tipo 2

MONITORIZACION	
Glucemia	Periódicamente
HbA _{1c}	Periódicamente
Funcionalidad renal	- Antes del inicio del tratamiento - Al menos una vez al año en pacientes con función renal normal - Al menos 2 ó 4 veces al año con niveles de creatinina en suero en el *LSN y en pacientes de edad avanzada.

Fuentes: Ficha técnica⁶. *LSN: límite superior de la normalidad

Metformina es el fármaco de **primera elección** para DM2 con o sin sobrepeso. Su efectividad es **similar a la de las SU** (reducciones de HbA_{1c} entre 1,5-2%, pero no produce aumento de peso ni hipoglucemia y es el único ANI que ha demostrado **reducir las complicaciones macrovasculares** a largo plazo, **las complicaciones de la diabetes y la mortalidad** (UKPDS).

2B. SULFONILUREAS (SU)

Estimulan la secreción de insulina en las células beta pancreáticas en los islotes de Langerhans. Además mejoran la sensibilidad de la insulina en los tejidos. Son capaces de inhibir la neoglucogénesis hepática. Se consideran como **alternativa de tratamiento de primera línea** cuando MET no se tolera o está contraindicada, o en pacientes **sin sobrepeso**.

SU deben administrarse al menos 30 minutos antes de la ingesta al interferir los alimentos en la absorción de las mismas (excepto con glimepirida). Se debe iniciar el tratamiento con dosis baja y titular cada 1-2 semanas (dependiendo de la respuesta) para alcanzar el control glucémico deseado y evitar la hipoglucemia.

SU se consideran como **alternativa de tratamiento de primera línea** cuando MET no se tolera o está contraindicada, o en pacientes **sin sobrepeso**. SU han demostrado una **eficacia similar a MET** en el control glucémico y en la reducción de las complicaciones microvasculares relacionadas con la diabetes y la microangiopatía¹⁴. SU consiguen reducciones de la HbA_{1c} del 1,5 al 2%. Las SU comercializadas más utilizadas en nuestro país, son **GLIC, GLIM y GLIB**. La más potente es GLIB y tiene un mayor riesgo de hipoglucemias e hiperinsulinemias⁹. En la actualidad, no se ha encontrado diferencias significativas entre las distintas SU para recomendar unas de forma prioritaria sobre las otras. GLIC y GLIM podrían ser útiles en ancianos o cuando existe insuficiencia renal leve-moderada, por el menor riesgo de hipoglucemias graves. Por otro lado, las SU con una sola toma diaria (GLIC y GLIM) pueden ser muy convenientes si se sospecha que pueden existir problemas en el cumplimiento terapéutico¹⁵.

En un estudio de cohortes¹⁶ se comparó la eficacia en morbimortalidad CV entre diferentes ANIs y se utilizó como patrón MET, la cual ya tenía demostrada la reducción de la morbimortalidad CV en DM2 obesos. En los pacientes

en terapia con GLIM, GLIB, GLIP y tolbutamida se observó un mayor aumento de todas las causas de mortalidad tanto en los que tenían infarto agudo de miocardio (IAM) previo como en los que no lo tenían, respecto a MET. Para GLIC y REPA los resultados no fueron estadísticamente diferentes a los de MET, en pacientes con o sin IAM, por lo que tanto GLIC como REPA mostraron un riesgo inferior al resto de SU, **en comparación con MET**.

La **hipoglucemia** es el efecto adverso mayor y se han comunicado en **más del 2%** de los pacientes que tomaban SU. La población que presenta mayor riesgo incluye aquellos que están más frágiles o mayores, con disfunción hepática o renal, y aquellos con horario irregular en las comidas⁴. SU producen más hipoglucemias que MET o TZD. GLIB tiene un riesgo más elevado de hipoglucemias que el resto de SU⁹. Se estima que pueda aparecer una hipoglucemia por cada 100 pacientes tratados en un año³.

El uso de SU se asocia con modesta **ganancia de peso**, de aproximadamente **2 kg** (1,7-2,6)^{4,14}.

Tabla 5. Las presentaciones y las dosis de SU, según consumo/número de envases

SULFONILUREAS	DOSIS INICIAL	DOSIS DE MANTENIMIENTO	DOSIS MAXIMA
Gliclazida (GLIC)	Liberación controlada: 30 mg/d	30-120 mg/d	120 mg/d
Glimepirida (GLIM)	1mg/d	1-4 mg/d	6 mg/d
Glibendamina (GLIB)	2,5-5 mg/d	2,5-15 mg/d	15 mg/d
Glipizida (GLIP)	5 mg/d	5-30 mg/d	30 mg/d
Gliquidona (GLIQ)	15 mg/d	15-120 mg/d	120 mg/d
Glisentida (GLIS)	2,5 mg/d	2,5-20 mg/d	20 mg/d

Fuentes: Fichas técnicas y prospectos^{6,12,13}. Sistema de Información Concylla

Tabla 6. Monitorización y control de diversos parámetros con el uso de sulfonilureas

MONITORIZACION	
Funcionalidad renal (GLIC, GLIM, GLIP)	- Monitorizar en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (GLIC, GLIP), requiriendo insulina las alteraciones graves renales (GLIC, GLIM, GLIB)
Funcionalidad hepática (GLIC, GLIM, GLIP)	- En alteraciones graves hepáticas se requiere el cambio a insulina (GLIC, GLIM, GLIB)
Control hematológico (especialmente leucocitos y trombocitos) (GLIM)	
Glucemia y HbA _{1c} (GLIC, GLIM, GLIB, GLIP)	

Fuente: Fichas técnicas y prospectos^{6,12,13}

Tabla 7. Advertencias y precauciones en la utilización de sulfonilureas

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
En pacientes con deficiencia de G-6PD* , ya que puede producirse anemia hemolítica (GLIC, GLIM, GLIB).
Hipoglucemia (GLIC, GLIM, GLIB)
Insuficiencia renal (IR) y hepática (IH) (GLIC, GLIP, GLIQ, GLIB (riesgo de hipoglucemia es mayor en IR e IH y >65 años))
Fracaso terapéutico secundario (pérdida de eficacia con el tiempo) (GLIC, GLIB, GLIP)
Enfermedad de Addison, fiebre elevada, alteraciones digestivas (náuseas, vómitos, diarrea,...), alteraciones hormonales (glándula adrenal hiperactiva, insuficiencia hipofisaria), insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), malnutrición o debilidad (GLIP). Ante estos eventos se podría requerir la utilización de insulina.
Alcohol (GLIP). Su consumo excesivo puede producir hipoglucemia.
Exposición al sol (GLIP). Si es prolongada, puede producirse fotosensibilidad.
Deshabitación tabáquica (GLIP). Ante esta situación, se puede requerir una reducción de la dosis.

Fuente: Fichas técnicas y prospectos^{6,12,13}. *G-6PD: glucosa-6 fosfato deshidrogenasa

Sulfonilureas se consideran como alternativa de tratamiento de primera línea, cuando metformina no se tolera o está contraindicada y asociadas a metformina cuando el control glucémico en monoterapia no es adecuado. **Reducen las complicaciones microvasculares.** Se asocian con aumento de peso y aumento del riesgo de hipoglucemias.

2C. TIAZOLIDÍNDIONAS (TZD) O GLITAZONAS (GZ): Pioglitazona (PIO)

PIO actúa estimulando los receptores PPAR γ , incrementando la sensibilidad de las células a la insulina. Su principal mecanismo de acción radica en aumentar la captación y utilización de la glucosa en los tejidos, sobre todo en músculo.

GZ se consideran fármacos de **segunda elección** en terapia combinada, en **doble o triple terapia oral**, junto a otros ANIs o insulina. Actualmente solo está comercializada **pioglitazona** y precisa **visado** de inspección para su dispensación. La comercialización de **rosiglitazona** se suspendió en diciembre de 2010.

Se ha valorado su **eficacia** en reducción de morbimortalidad CV en el estudio **PROactive** (PROspective pioglitazone Clinical Trials In macroVascular Events) y en el metaanálisis de **Lincoff**^{17,18}.

En el metaanálisis de **Lincoff** (19 ECA, n=16.390, duración = 4 meses-3,5 años)¹⁸, se incluyeron pacientes con y sin eventos previos, se observó una reducción significativa en la **variable combinada de muerte, IAM e ictus (RR:0,82; IC 95%:0,72-0,94)** en el grupo de PIO (4,4%) en comparación al grupo control (5,7%).

El estudio más emblemático de esta revisión es el **PROactive**¹⁷, en pacientes con antecedentes de enfermedad CV pero sin insuficiencia cardíaca (IC). Aunque sí se encontraron diferencias en la variable combinada secundaria (**muerte por cualquier causa, IAM no fatal, e ictus**) a favor de PIO (HR=0,84; IC 95%:0,72-0,98), sin embargo no se vieron en la variable principal de este estudio (mortalidad, IAM no fatal, ictus, y otros eventos CV).

En una **RS Cochrane**¹⁹ se observa la mejora del control glucémico (HbA_{1c}) con PIO, pero no se describen resultados de variables de morbimortalidad.

Sobre la **seguridad CV de GZ**, se ha suscitado cierto debate por el aumento de la IC con el uso de PIO^{17,18}. En el metaanálisis de **Lincoff**¹⁸, la IC presenta una tasa superior en el grupo de PIO respecto al control, **2,3% vs 1,8%** (HR=1,41; IC 95%:1,14-1,76). En el estudio **PROactive**¹⁷ se observó una tasa de IC de **11% vs 8%** con PIO vs placebo. Añadido al problema de la IC existen otros efectos adversos como son la aparición de **edemas** y el **aumento de peso**¹⁷.

Por otro lado, se detectó un aumento del riesgo de **fracturas periféricas**, que en mujeres llega a duplicarse y se emitieron alertas por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en abril de 2007 y de la Food and Drug Administration (FDA)²⁰. En el estudio **PROactive**¹⁷ se observó un aumento significativo de la tasa de **fracturas en mujeres** (5,1% vs 2,5%) y en el resto del conjunto de los ECA analizados, se observó una tasa también superior respecto al comparador (2,6 % vs 1,7%). La mayoría de las fracturas observadas se produjeron en extremidades superiores e inferiores. Se desconoce si existen factores de riesgo asociados al tratamiento que puedan contribuir al incremento de la frecuencia de las fracturas y el mecanismo de acción de la producción de las mismas²⁰.

Tabla 8. Dosis de inicio y dosis máxima de pioglitazona sola y en combinación

TIAZOLIDINDIONAS (TZD)	DOSIS DE INICIO	DOSIS MAXIMA
Pioglitazona	15-30 mg/d	45 mg/d
Pioglitazona + metformina	15 mg/850 mg/12h	
Pioglitazona + glimepirida	30 mg/2 mg/d	

Fuente: Fichas técnicas¹²

Tabla 9. Efectos adversos más importantes, contraindicaciones, advertencias y precauciones e interacciones de pioglitazona

EFFECTOS ADVERSOS	CONTRAINDICACIONES	ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES	INTERACCIONES
Edema, edema macular, infecciones del tracto respiratorio superior (bronquitis, sinusitis), insuficiencia cardíaca, fracturas óseas, fatiga, aumento del apetito, hematuria, mareo, disfunción eréctil, cefalea, hipoglucemia,...	- Historial de IC grados I-IV(NYHA*) - Insuficiencia hepática - Cetoacidosis diabética	- Edema macular diabético ^a - Aumento de peso: controlar - Retención hídrica, IC ^b - Considerar el riesgo de fracturas a largo plazo en mujeres - Síndrome de ovario poliquístico - Monitorización de la función hepática (ver Tabla 10) - Hipoglucemia ^c - Controlar la glucemia si se administra con inhibidores o inductores del citocromo P450 2C8 - Puede reducirse la hemoglobina media y el hematocrito	- Gemfibrozilo: incrementa concentración de PIO - Rifampicina: disminuye la concentración de PIO.

Fuente: Ficha técnica¹²

a. Si disminuye la agudeza visual, valoración oftalmológica. b. Controlar signos y síntomas de IC, aumento de peso o edema e interrumpir el tratamiento con PIO en empeoramiento de la función cardíaca. En combinación con insulina puede aumentar el riesgo de edema. c. En tratamiento combinado con insulina o sulfonilureas, reducir la dosis del antidiabético concomitante.* NYHA: New York Heart Association.

Debido a sus **efectos adversos**, su uso debería restringirse a los pacientes con mal control glucémico e intolerancia o contraindicación a uno de los fármacos de la terapia de elección.

Antes de iniciar el tratamiento con una TZD, hay que realizar pruebas

de función cardíaca (por la retención de líquidos y la IC), hepática (no realizar el tratamiento si la ALT es más de 2,5 veces superior al límite normal), control de la hemoglobina (ver si es baja) y anotar el peso corporal del paciente.

Tabla 10. Monitorización de la función hepática, cardíaca y control de la glucosa en el uso de pioglitazona

FUNCION HEPATICA	RETENCION DE LIQUIDOS E IC	CONTROL DE GLUCOSA
- Periódicamente y ante síntomas que sugieran disfunción hepática (náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia y/u orina oscura) - Antes de iniciar el tto, revisar los enzimas hepáticos - No comenzar el tto si ALT >2,5 veces el LSN* o evidencia de enfermedad hepática. - Si durante el tto ALT aumenta > 3 veces el LSN, revisar tto - Si permanece ALT > 3 veces el LSN o ictericia, interrumpir tto	- Controlar signos y síntomas de IC , aumento de peso o edema, especialmente con disminución de la reserva cardíaca. - Interrumpir el tto si existe deterioro en función cardíaca .	- Controlar estrechamente

Fuente: Ficha técnica¹². Tto: tratamiento. * ALT> 2,5 veces el LSN: Alanino- aminotransferasa > 2,5 veces el límite superior de la normalidad.

En marzo de 2011, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) revisó la asociación de PIO con cáncer de vejiga, sobre todo después de tratamientos prolongados y con mayores dosis acumuladas. En julio de 2011, concluyó que PIO sigue siendo una opción válida de tratamiento para determinados pacientes con DM2. Por otro lado, la AEMPS, en la actualidad recomienda:

- No prescribir PIO a pacientes que hayan padecido o padezcan **cáncer**

de vejiga ni con **hematuria macroscópica** no filiada y evaluar los factores de riesgo antes de iniciar el tratamiento.

- Revisar el tratamiento con PIO de **tres a seis meses** después de su uso²¹. Por su parte, la FDA ha emitido en agosto de 2011 una nota a los profesionales sanitarios en relación a la **actualización de la ficha técnica** en la que se ha incluido información de seguridad acerca de la asociación entre el riesgo de cáncer de vejiga con el uso de PIO durante **más de un año**.

- **Pioglitazona** sola o en combinación, se recomienda como **tratamiento de segunda elección**, en pacientes con DM2 en los que no se ha logrado un control glucémico adecuado con los ANIs recomendados en primera línea.
- La **eficacia** con el uso de PIO se ha visto en los estudios PROactive y en el metaanálisis de Lincoff, en los que se ha demostrado reducción de la morbimortalidad en variables combinadas.
- Con la utilización de PIO se han asociado **efectos adversos** como **edemas, incremento del peso, insuficiencia cardiaca y hepática, fracturas óseas** en mujeres, además de un ligero incremento del riesgo de **cáncer de vejiga**.
- Después de analizar todos los datos disponibles, las agencias reguladoras de medicamentos europeas concluyen que en determinados pacientes diabéticos el **balance beneficio-riesgo** del tratamiento con medicamentos que contienen pioglitazona se mantiene **favorable**, siempre que se tengan en cuenta una serie de **contraindicaciones y advertencias** que conlleven a reducir el modesto incremento del riesgo de **cáncer de vejiga** observado en algunos estudios.

2D. FÁRMACOS REGULADORES DEL EFECTO INCRETINA (FREI)

GENERALIDADES, INDICACIONES Y POSOLOGÍA

El efecto incretina consiste en el aumento de la secreción de insulina estimulada por el aumento de glucosa, a través de péptidos intestinales. El sistema incretina contiene dos péptidos: el péptido similar al glucagón-1 (**GLP-1**) y el péptido insulínico dependiente de la insulina (**GIP**). GLP-1 y GIP produ-

cen un incremento de la síntesis y liberación de insulina por las células beta del páncreas y el GLP-1 también reduce la secreción de glucagón en las células alfa pancreáticas^{22,23}. La actividad de estas incretinas está limitada fisiológicamente por el enzima dipeptidil-peptidasa (**DPP-4**), que las hidroliza de forma rápida.

Tabla 11. Las dosis de inicio y las dosis máximas de los fármacos comercializados en España con efecto incretina

INHIBIDORES DE LA DPP-4 (IDPP-4) (GLIPTINAS)	DOSIS DE INICIO	DOSIS MAXIMA
Sitagliptina (S) Sitagliptina + metformina	100 mg/d 50 mg/850-1000 mg/12h	No superiores a 100 mg/d de sitagliptina
Vildagliptina (VI) Vildagliptina + metformina	50 mg/12 h 50 mg/850-1000 mg/12h	Nunca superiores a 100 mg/d de vildagliptina
Saxagliptina (SAXA)	5 mg/d	
Linagliptina (LINA)	5 mg/d	
ANÁLOGOS DEL RECEPTOR DE GLP-1		
Exenatida (EX)	5 mcg/12 h, vía sc	10 mcg/12 h, vía sc
Liraglutida (LIR)	0,6 mg/d, vía sc	1,8 mg/d, vía sc

Fuente: Sistema de Información Concylla (actualizado junio-2012); Fichas técnicas¹²

En cuanto a su **administración**, los análogos del receptor de GLP-1 se administran por vía subcutánea y en concreto, EX dos veces al día, lo que supone una incomodidad para el paciente²⁴. La GPC National Institute Clinical Excellence (NICE) concluye que la dosis de LIR de 1,8 mg, no parece ser coste-efectiva y por tanto no la recomienda²⁵. EX y LIR precisan visado de la inspección para su dispensación.

LUGAR EN TERAPEUTICA DE LOS FÁRMACOS REGULADORES DEL EFECTO INCRETINA (FREI)

Diversas GPC y distintos organismos oficiales han valorado su situación en el panorama terapéutico actual: la **Guía del Ministerio de Sanidad**, puntualiza que cuando no se consigue el control glucémico con doble terapia oral con MET + SU, se debe añadir tratamiento con **insulina** para mantener o mejorar el control glucémico, y que se requieren ensayos adicionales con variables de morbimortalidad y seguridad a largo plazo para establecer el papel de la terapia con FREI en la DM2²⁶. Otras GPC, como **NICE, CKS** y **SIGN** (Scottish Interco-

Tabla 12. Indicaciones autorizadas por las Agencias Reguladoras

	Monoterapia	Doble terapia			Triple terapia		Con insulina	
		Con MET	Con SU	Con PIO	MET+ SU	MET+ PIO	Con o sin MET	y/o PIO
IDPP-4	Sitagliptina	X	X	X	X	X	X	X
	Vildagliptina	X*	X	X	X			
	Saxagliptina		X	X	X			X*
	Linagliptina	X	X		X			
Análogos del receptor de GLP-1	Exenatida	X	X	X	X	X	X*	X*
	Liraglutida		X	X		X		

Fuente: Fichas técnicas¹². *Dictamen positivo para autorización por la AEMPS

llegiate Guideline Network)^{27,24,3} introducen los FREI en **segunda o en tercera línea de tratamiento** según características específicas y teniendo en cuenta ciertos criterios (ver Tabla 13).

Tabla 13. Pronunciamento de otras GPC sobre la introducción de gliptinas y análogos del receptor de GLP-1^{27,4,3}

NICE (2009) ²⁷	CKS ⁴	SIGN (2010) ³
<ul style="list-style-type: none"> Los IDPP-4 (sitagliptina, vildagliptina) se consideran como tratamiento de segunda línea, con MET o SU (según exista intolerancia o contraindicación a uno o a otro fármaco), en doble terapia y al mismo nivel que las TZD en pacientes con HbA_{1c} ≥ 6,5%. Con LIR en doble terapia (con MET o SU), si existe contraindicación o intolerancia a MET o SU, o a IDPP-4 o TZD. Solo continuar con LIR en terapia dual si existe una respuesta beneficiosa metabólica, definida como una reducción de al menos un 1% en HbA_{1c} a los 6 meses. Considerar añadir sitagliptina como tercera línea de tratamiento asociada a MET y SU con HbA_{1c} ≥ 7,5% y si la insulina resulta inaceptable o inapropiada. Solo continuar la terapia con IDPP-4 si hay una respuesta beneficiosa de al menos una reducción de un 0,5% de HbA_{1c} en 6 meses. <p>Pueden preferirse IDPP-4 a PIO:</p> <ul style="list-style-type: none"> si existe problema y/o ganancia de peso, si el paciente no responde, no se tolera o tiene contraindicación a PIO. <ul style="list-style-type: none"> Los GLP-1 (exenatida y liraglutida) se consideran como tercera línea de tratamiento, asociados a MET y SU o MET y TZD y con un control de HbA_{1c} ≥ 7,5%. Continuar con un GLP-1 si el paciente experimenta una reducción de al menos 1% de HbA_{1c} y una pérdida de peso de al menos 3% del peso corporal inicial durante 6 meses. 	<ul style="list-style-type: none"> En terapia de segunda línea, asociadas a MET o SU, al mismo nivel que las TZD (pioglitazona): <ul style="list-style-type: none"> - y solo cuando la glucemia no esté controlada con MET + SU, - o existe riesgo de hipoglucemia, - o SU estén contraindicadas o no se toleren Si se toma MET o SU + gliptina o una TZD: <ul style="list-style-type: none"> - Considerar abandonar el tratamiento con gliptina o glitazona y añadir insulina. - Considerar triple terapia: una SU, una gliptina, y una TZD, si la insulina no resulta apropiada. Si se quiere iniciar insulina y se está tomando una gliptina, IDPP-4 (sitagliptina o vildagliptina), o exenatida, hay que retirar éstos antes de iniciar insulina. Liraglutida (1 vez/d) se plantea como una alternativa a exenatida. 	<ul style="list-style-type: none"> Los IDPP-4, como terapia de segunda línea al mismo nivel que las TZD, como alternativa a las SU, en especiales consideraciones <ul style="list-style-type: none"> - en las que la hipoglucemia supone un grave riesgo - si la ganancia de peso es un problema En tercera línea de tratamiento con MET/SU (si son toleradas), estando al mismo nivel todos los fármacos siguientes: <ul style="list-style-type: none"> TZD (PIO)* IDPP-4*, si existe un problema de ganancia de peso Insulina* (por la noche, antes de acostarse) Agonistas GLP-1*: si IMC > 30 kg/m², si se desea perder peso o si hay un diagnóstico de < 10 años. <p>* Se debe continuar el tratamiento si el control de HbA_{1c} se reduce > 0,5% en 3-6 meses.</p>

La **eficacia** de los FREI en morbimortalidad es desconocida, ya que no se ha demostrado que reduzcan las complicaciones de la diabetes ni la mortalidad por complicaciones de la misma. De hecho, estos últimos ANIs se han aprobado solo por **su efecto en la HbA_{1c}**. Los ensayos clínicos fueron generalmente cortos (12-52 semanas) y la variable principal evaluada fue la variación de la HbA_{1c}, que experimentó una reducción de 0,5-1,5 %. En una **RS** de IDPP-4 para DM2 (25 ECA de S y VI, n=12.864, duración media= 24 sem), la eficacia de S fue similar a la de VI, con una reducción de la HbA_{1c} de 0,7% vs 0,6% respectivamente, en comparación con placebo.

- En la RS y metaanálisis de **Amori** (29 ECA, duración=12-30 sem), se observó frente a placebo una reducción no significativa de HbA_{1c} de 0,97%, para los análogos de GLP-1 y significativa, de 0,74% (IC 95%:0,62-0,85) para los IDDP-4²⁸.
- **Sitagliptina en monoterapia** solo se realizó frente a placebo y se observó una reducción de la HbA_{1c} de -0,79% con S 100 mg/d y -0,94% con S 200 mg/d²⁹ y de -0,60% con S 100 mg/d y de -0,48% con S 200 mg/d³⁰ y en ambos se observó una mayor eficacia tanto con la dosis de S 100 mg/d como con la de S 200 mg/d. **En doble terapia** la comparación solo se realiza **con placebo** y la eficacia con ambas dosis de S es mayor respecto al placebo, tanto si se asocia con MET^{31, 32, 33, 34}, como en asociación con PIO³⁵. **En doble terapia frente a comparador**, existen dos ECA en los que se comprobó una eficacia similar en ambos grupos de tratamiento, tanto con GLIP³⁶ como con ROSI³⁷. **Los fármacos comparadores en triple terapia de elección serían MET + SU + TZD**. En triple terapia³⁸ se observaron diferencias significativas entre el grupo de terapia con S en comparación al grupo tratado con placebo.
- **Vildagliptina en monoterapia** fue inferior a MET⁴¹ pero no inferior a ROSI⁴⁰. **En doble terapia la eficacia fue superior frente a placebo**, con mayores reducciones en el grupo de terapia con VI que en el tratado con placebo, tanto si la asociación es con PIO⁴¹, como con GLIM⁴² o con MET⁴³. **En doble te-**

rapia con comparador, se vio la no inferioridad de VI en adición a MET frente a PIO con MET⁴⁴. **No existen estudios de comparación con MET + SU, la combinación más eficaz y de mayor experiencia clínica.**

- **Saxagliptina no está autorizada en monoterapia, ni en triple terapia, ni como terapia combinada de inicio, ni en combinación con insulina**. En los estudios realizados con **SAXA en doble terapia frente a placebo se ha visto mayor eficacia** en los grupos tratados con SAXA respecto a los grupos tratados con placebo, en adición a MET⁴⁵, a GLIB⁴⁶ y a TZD⁴⁷ y se ha visto una reducción de -0,36% a -0,83% de la HbA_{1c}, respecto al tratamiento en monoterapia, con diferencias estadísticamente significativas. **En doble terapia con comparador**⁴⁸ se observa la no-inferioridad de SAXA respecto a GLIP (ver Tabla 14).
- **Linagliptina tanto en monoterapia**⁴⁹ como en **doble terapia con MET**^{50, 51} o con PIO⁵² como en triple terapia⁵³ solo se ha comparado con placebo. La eficacia de LINA es limitada, similar a S y SAXA e inferior a MET, SU o PIO. La variable principal consiste en la modificación de HbA_{1c}, con reducción significativa de un 0,7% en monoterapia vs placebo y de un 0,4-0,6% cuando se asocia a un comparador (MET, SU o PIO) vs placebo.
- **Exenatida en doble y triple terapia frente a placebo**, con dosis de 5 y 10µg mostró una mayor eficacia tanto en asociación con MET⁵², como con SU⁵³, como con MET + SU⁵⁴. **Frente a comparador EX** mostró **eficacia no inferior** a la observada con insulina glargina (IGLA)^{55, 56} e insulina aspártica (IASP)⁵⁴.
- **Liraglutida no está autorizada en monoterapia**. En **doble terapia LIR** fue similar a GLIM (LEAD-2)⁵⁷, superior a ROSI (LEAD-1)⁵⁸ y superior a S⁵⁹. LIR en triple terapia se observa mayor eficacia en el grupo tratado con LIR que en el grupo no tratado con este fármaco, pero sin relevancia clínica (LEAD-4)⁶⁰ (LEAD-5)⁶¹. Frente EX se comprobó mayor eficacia con LIR, pero con escasa relevancia clínica (LEAD-6)⁶².

Tabla 14. ECA de los fármacos con efecto incretina con mayor eficacia

S	DT con comparador	(Nauck) Eficacia similar en la reducción de HbA _{1c} en ambos grupos de tratamiento: S + MET = -0,67%; GLIP + MET = -0,67% (análisis por protocolo) (Scott) Eficacia similar en la combinación MET + S vs MET + ROSI: S + MET = -0,51%; ROSI + MET = -0,56%
	vs placebo en DT y TT	(Hermansen) Diferencias significativas de HbA _{1c} respecto al nivel inicial 2 cohortes: una con S (S + GLIM + MET, S + GLIM) y otra con placebo: (placebo + GLIM + MET, placebo + GLIM). S + GLIM vs placebo + GLIM = -0,74%; S + GLIM + MET vs placebo + GLIM + MET = -0,89% (IC 95%: -1,10 a -0,68)
VI	Monoterapia con comparador	VI vs MET ó vs ROSI. Margen de no-inferioridad predefinido: 0,4%. (Schweizer) VI fue inferior a MET (0,48; IC 95%:0,28-0,65). (Rosenstock) VI no inferior a ROSI (0,2; IC 95%:-0,01% a 0,39%)
	DT con comparador	(Bolli) No inferioridad de MET + VI frente a MET + PIO, con reducciones de HbA _{1c} de 0,88% vs 0,98%
SAXA	DT con comparador	(Göke) Se observa la no-inferioridad en la reducción de HbA _{1c} en terapia con SAXA añadida a MET en comparación a la terapia con GLIP (criterio de no-inferioridad inicial: cambio medio de HbA _{1c} ≤ 35%): SAXA + MET: -0,74%; GLIP + MET: -0,80%
LINA	DT con placebo	(Forst; 12 sem): (MET + LINA 1 mg, 5 mg y 10 mg respecto a MET sola). Modificación de la HbA _{1c} respecto a la basal en sem 12. MET + LINA 5 vs MET+ placebo : -0,73%; MET + LINA 10 vs MET+ placebo : -0,67%. (Taskinen; 24 sem): Las diferencias significativas entre ambos tratamientos en el cambio ajustado de la HbA _{1c} son de -0,64%. (Gomis; 24 sem): Las diferencias significativas entre ambos tratamientos en el cambio ajustado de HbA _{1c} son de -0,51%
	TT vs placebo	(Owens; 24 sem): LINA + MET + SU; Placebo + MET + SU = -0,62% (cambios de HbA _{1c} entre ambos tratamientos)
EX	Monoterapia con comparador	Eficacia en la reducción de la HbA _{1c} no inferior a la observada con IGLA e IASP. (Heine, Barnett) EX vs IGLA: (Heine) -1,1% vs -1,1% (NS); (Barnett) -1,36% vs -1,36%. (Nauck) EX vs IASP: EX = -1,04%; IASP = -0,89%
LIR	DT con comparador	(Nauck) LEAD-2: Eficacia similar en ambos grupos del tratamiento: LIR + MET = -1%; GLIM + MET = -1%. (Mare) LEAD-1: Eficacia superior de LIR frente a ROSI: LIR + GLIM = -1,1%; ROSI + GLIM = -0,4%. (Pratley) Eficacia superior a sitagliptina (estudio abierto): MET + LIR = -1,5%; MET + S = -0,9%
	TT vs placebo	(Zinman) LEAD-4: mayor eficacia en la reducción de HbA _{1c} en el grupo tratado con LIR, pero no se considera relevante. MET + ROSI + placebo = -0,5%; MET + ROSI + LIR = -1,5%;
	TT vs comparador	(Russell-Jones) LEAD-5: mayor eficacia en el descenso de HbA _{1c} en el grupo tratado con LIR. MET + GLIM + LIR = -1,3%; MET +GLIM + IGLA = -1,1%
	Frente EX (DT y TT)	(Buse) LEAD 6: Mayor eficacia significativa en la reducción de HbA _{1c} en el grupo tratado con LIR, pero de escasa relevancia clínica. MET + SU + LIR = -1,1%; MET + SU + EX = -0,8% (diferencia HbA _{1c} LIR vs EX=-0,3%)

DT: doble terapia; TT: triple terapia; IGLA: insulina glargina; IASP: insulina aspártica.

Tabla 15. Los principales efectos adversos de los fármacos reguladores del efecto incretina y monitorización de los mismos

	EFFECTOS ADVERSOS	MONITORIZACION Y VIGILANCIA
Sitagliptina	- Hipoglucemia, cefalea, edema periférico, náusea, estreñimiento, vómitos, diarrea, dolor abdominal superior, anafilaxia, angioedema, alteraciones cutáneas (urticaria, vasculitis, enfermedades exfoliativas de la piel), pancreatitis aguda, insuficiencia renal.	- Vigilancia cuando S y digoxina se administren concomitantemente - Cuando se combina sitagliptina con SU o con insulina, puede considerarse dar una dosis más baja de SU o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia. - Si hay sospecha de pancreatitis, e interrumpirá el tratamiento.
Vildagliptina	- Hipoglucemia, cefalea, mareo, temblor, astenia, estreñimiento, edema periférico, náuseas, aumento de peso, fatiga, nasofaringitis, artralgia, urticaria, pancreatitis.	- Monitorizar función hepática* - Vigilar la posible aparición de alteraciones dermatológicas (ampollas o úlceras) - En combinación con SU, se disminuirá la dosis.
Saxagliptina	- Infección del tracto respiratorio superior (sinusitis, nasofaringitis), infección del tracto urinario, gastroenteritis, hipoglucemia, cefalea, vómitos, edema periférico	- Monitorizar función renal - Vigilar la posible aparición de alteraciones dermatológicas (ampollas o úlceras)
Linagliptina	- Nasofaringitis, tos, pancreatitis, hipersensibilidad, hipoglucemia, tos.	- En combinación con SU, considerar una dosis más baja de SU para reducir el riesgo de hipoglucemia.
Exenatida	- Hipoglucemia, náuseas, vómitos, diarrea, cefalea, astenia, dispepsia, dolor abdominal, hiperhidrosis, pérdida de peso y pancreatitis aguda.	- Si se asocia a SU, puede ser preciso ajustar la dosis del fármaco, por lo que se recomienda realizar autocontrol de los niveles de glucosa.
Liraglutida	- Dolor de muelas, gastroenteritis vírica, fatiga y fiebre.	- Si se asocia a SU, puede ser preciso ajustar la dosis del fármaco, por lo que se recomienda realizar autocontrol de los niveles de glucosa.

Fuente: Fichas técnicas¹². *Antes del inicio del tratamiento; luego, cada 3 meses en el primer año y después periódicamente. Si aumentan los niveles de transaminasas, monitorizar de nuevo la función hepática y realizar seguimiento hasta la normalidad. Si aumenta ≥ 3 veces el límite superior de la normalidad de la alanino-transferasa o aspartato-transaminasa (LSN de AST o ALT) o aparece ictericia u otros signos de disfunción hepática, se debe interrumpir el tratamiento.

